

Santuril®

LIPOMED

OEMéd

Composition

Principe actif: Probenécide.

Excipients: Cellulose microcristalline, poly-(O-carboxy-méthyl)-amidon, sel de sodium, hydroxypropylcellulose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

1 comprimé contient 500 mg de probénécide.

Indications/Possibilités d'emploi

Traitement de l'hyperuricémie symptomatique (arthrite goutteuse) chez les patients ne pouvant être traités par d'autres médicaments hypouricémiants. Santuril ne convient pas au traitement initial d'une crise aiguë de goutte, ni au traitement de patients présentant une excrétion accrue d'acide urique, une insuffisance rénale ou des calculs rénaux. Le traitement d'une hyperuricémie asymptomatique n'est pas indiqué.

Posologie/Mode d'emploi

Au début du traitement, la dose quotidienne recommandée est de ½ comprimé de Santuril × 2 pendant une semaine (corresp. à 250 mg × 2 de probénécide), puis de 1 comprimé de Santuril × 2 (corresp. à 500 mg × 2 de probénécide). Le traitement avec cette dose quotidienne doit être poursuivi jusqu'à la normalisation de taux sériques d'acide urique et jusqu'à la résorption des dépôts d'urate dans les tissus. La dose pourra ensuite éventuellement être réduite progressivement.

Au début du traitement, l'excrétion d'acide urique est élevée, ce qui impose un dosage progressif, un apport liquidien abondant ainsi qu'un contrôle adéquat du pH urinaire (pH 6,5–6,8).

Les comprimés se prennent sans les croquer, avec beaucoup de liquide et au moment des repas. Les comprimés sont sécables.

Enfants

La dose quotidienne recommandée pour les enfants de plus de 2 ans est de 25 mg/kg de poids corporel (ou de 0,7 mg/m² de surface corporelle) répartis en 4 doses unitaires pour l'instauration du traitement, puis de 40 mg/kg (ou de 1,2 g/m² de surface corporelle) répartis en 4 doses unitaires; les enfants de plus de 50 kg reçoivent la dose adulte.

Ce médicament ne convient pas aux enfants de moins de 20 kg en raison de sa forte teneur en principe actif.

Contre-indications

Santuril ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité à la probénécide, le principe actif, ou à l'un des excipients (cf. «Composition»), d'insuffisance rénale, de diathèse lithiasique rénale, chez les enfants de moins de 2 ans et en cas de crise aiguë de goutte.

Mises en garde et précautions

Santuril ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement (voir «Grossesse/Allaitement»).

Pendant le traitement, une surveillance médicale soignée est nécessaire chez les patients ayant déjà souffert dans le passé d'ulcère gastro-intestinal, chez ceux présentant des symptômes gastro-intestinaux ainsi que chez ceux atteints de troubles préexistants de l'hématopoïèse. Un contrôle régulier de l'hémogramme est nécessaire en cas de troubles préexistants de l'hématopoïèse.

La probénécide influence la sécrétion tubulaire active et peut donc influencer les concentrations de nombreux médicaments éliminés par ce mécanisme. Il faut donc tenir compte de cette comédication et, en cas de doute, choisir un autre uricosurique.

Interactions

L'administration simultanée de salicylates diminue l'action uricosurique de la probénécide. L'association avec des diurétiques et du pyrazinamide entraîne une diminution ou une perte de l'action de la probénécide. Lors d'un traitement simultané par le cisplatine, un ajustement de la dose de probénécide peut s'avérer nécessaire en raison de l'augmentation de la uricémie induite par le cisplatine.

L'utilisation concomitante des principes actifs suivants et de probénécide peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ceux-ci et accentuer leurs actions et effets indésirables en raison d'un ralentissement de leur élimination; des ajustements de la dose peuvent s'avérer nécessaires:

captopril, indométacine et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que kétoprofène, kétorolac, naproxène, sulindac, paracétamol, pénicillines (amoxicilline) et céphalosporines (par ex. céfazoline), quinolones (par ex. ciprofloxacine, norfloxacine), dapson, sulfamides; nitrofurantoïne, acide nalidixique, sulfonilurée, thiopental, lorazépam, acide p-aminosalicylique (PAS), rifampicine, entacapone, virostatiques (par ex. cidofovir, aciclovir, valaciclovir, zidovudine, ganciclovir, zalcitabine), méthotrexate, clofibrate, diprophylline, famotidine. La probénécide peut diminuer l'action des diurétiques de l'anse tels que la furosémide.

En cas d'administration simultanée de probénécide et de phenprocoumone, une diminution de l'action du phenprocoumone peut survenir.

La probénécide augmente le taux d'absorption de l'olanzapine et entraîne ainsi une augmentation de la concentration du principe actif (C_{max}).

La probénécide a une action inhibitrice sur des protéines associées à la multirésistance aux médicaments, ce qui peut influencer l'accumulation et la distribution de substances médicamenteuses.

Morphine (voir «Propriétés/Effets»)

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Santuril ne doit pas être utilisé pendant toute la durée de la grossesse, car le risque d'une atteinte de l'enfant à naître n'est pas élucidé.

Allaitement

Le principe actif passe dans le lait maternel. Il faut donc arrêter l'allaitement lorsque le médicament doit être pris.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Ce médicament peut, même en cas d'utilisation conforme, modifier les réactions à tel point qu'il affecte l'aptitude à participer activement au trafic routier ou à utiliser des machines. Ceci est encore plus vrai en cas d'association avec de l'alcool.

Effets indésirables

Outre le risque d'une crise de goutte réactive, la formation de cristaux ou des calculs d'acide urique est possible au début d'un traitement par la probénécide, suite à l'augmentation de l'élimination de l'acide urique dans les reins et les voies urinaires excrétrices.

La survenue d'une anorexie, de troubles gastro-intestinaux, tels que nausées, haut-le-cœur et sensation de réplétion, de réactions cutanées (par ex. rougeur, exanthème d'origine allergique), de gingivites, d'une chute de cheveux et d'un prurit est fréquente.

Occasionnellement, des effets indésirables centraux tels que céphalées et obnubilation surviennent.

Les effets indésirables suivants ont très rarement été décrits:

Sévères réactions cutanées telles qu'un érythème exsudatif multiforme et un syndrome de Lyell, ictère avec atteinte cellulaire hépatique, fièvre, syndrome néphrotique, leucopénie, thrombocytopénie, anémie aplastique et anémie hémolytique en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Un risque accru de réactions cutanées d'hypersensibilité est décrit dans la littérature chez les patients infectés par le VIH.

Surdosage

Aucun tableau particulier d'intoxication à la probénécide, ni aucun antidote spécifique ne sont connus. Les conséquences éventuelles d'un surdosage qui sont décrites dans la littérature, sont la survenue de vomissements, de convulsions, d'une crise de goutte, d'un arrêt respiratoire, d'une stupeur et d'un coma.

En cas de suspicion d'un surdosage extrême, accidentel ou volontaire, des mesures visant à diminuer la résorption et accélérer l'élimination sont indiquées (charbon activé, diurèse forcée, hémodialyse). Dans la phase ultérieure, les soins intensifs doivent être adaptés aux symptômes.

Propriétés/Effets

Code ATC: M04AB01

Mécanisme d'action

La probénécide inhibe la réabsorption tubulaire de l'acide urique et entraîne, par l'uricosurie ainsi provoquée, une diminution significative de l'uricémie et une mobilisation des dépôts tissulaires d'urate. Pour éviter une cristallisation ou un dépôt de l'acide urique excrété de manière accrue par les reins, il est indispensable de veiller à un apport liquidien abondant et d'améliorer au début du traitement la solubilité de l'acide urique par une neutralisation de l'urine.

Pharmacodynamie

La probénécide inhibe les protéines associées à une multirésistance aux médicaments et ainsi le transport du glutathion, des oxyanions métalliques et des conjugués. La probénécide entraîne une inhibition dose-dépendante de l'absorption des anions, dépendante des OAT1 et OAT3 humains.

Des études sur des cellules tumorales humaines ont montré une résistance inverse de la probénécide vis-à-vis de la méthotrexate. La probénécide accentue la sensibilité des parasites résistants aux antifolates et diminue l'absorption de l'acide folique, ce qui permet de conclure à une influence sur le mécanisme de transport. La probénécide inhibe aussi la libération des analogues des folates provenant des cellules tumorales.

L'utilisation simultanée de probénécide et de morphine entraîne un moindre efflux de morphine par la barrière hémato-encéphalique, en influençant la protéine transporteuse, sensible à la probénécide.

Efficacité clinique

Aucune étude clinique propre n'a été effectuée avec Santuril. L'efficacité clinique de la probénécide est amplement documentée dans la littérature.

Pharmacocinétique

Absorption

Après administration orale, la probénécide est absorbée rapidement et complètement. La liaison aux protéines plasmatiques est de 83–94% en fonction de la dose.

On ne dispose d'aucune étude de biodisponibilité chez l'être humain pour la préparation Santuril. Les données de pharmacocinétique sont reprises de la littérature.

Distribution

Le principe actif peut passer la barrière hémato-encéphalique.

Métabolisme

La probénécide est soumise à une biotransformation intensive.

Élimination

Une dose-dépendance a été mise en évidence pour la demi-vie d'élimination:

Dans la fourchette posologique thérapeutique (0,5–1 g/jour), la demi-vie d'élimination est de 2–6 heures et à des doses quotidiennes supérieures ou égales à 2 g, elle est de 4–12 heures.

L'élimination rénale totale est de 77–88%, la proportion de principe actif éliminé de manière inchangée n'étant que de 5–17% et les autres produits éliminés étant des dérivés désalkylés et oxydés et un ester glucuronique. On ignore l'importance de l'éventuelle élimination hépatique chez l'être humain.

Cinétique pour certains groupes de patients

Aucune indication.

Données précliniques

Potentiel tumorigène et mutagène

Des études de carcinogénicité chez la souris n'ont montré aucun effet toxique sur le plan histopathologique, ni aucune augmentation de l'activité tumorale.

Toxicité de reproduction

La probénécide n'a pas fait l'objet d'études suffisantes sur les propriétés toxiques de reproduction. On dispose de deux études chez la souris, menées toutes deux avec seulement une dose (respectivement 1200 et 1300 mg/kg/jour). Lors d'une administration orale quotidienne de 1200 mg/kg de poids corporel (6–13 p.c.), une légère diminution du taux de gestation et de la prise de poids chez les mères ainsi qu'une légère diminution du taux de survie de la descendance ont été observées.

La prise de poids postnatale a été abaissée dans les trois premiers jours de vie par rapport au groupe contrôle. On ne dispose pas d'indications sur l'évolution ultérieure du poids ni sur l'éventuelle survenue d'anomalies. Dans la deuxième étude menée chez la souris avec une dose de 1300 mg/kg de poids corporel (6–15 p.c.), des effets létaux maternels sont survenus et le taux de survie des jeunes animaux a été diminué. La probénécide passe la barrière placentaire. La substance passe dans le lait maternel et y présente une demi-vie comparativement longue. Il n'existe aucun rapport d'expérience publié sur l'utilisation chez la femme enceinte.

Remarques particulières

Influence sur les méthodes de diagnostic

Influence sur les examens de laboratoire: diminution de l'élimination de l'acide paraaminohippurique. Lors de la mesure de la glycosurie reposant sur la méthode de réduction du cuivre (par ex. Clinitest), des résultats faussement positifs sont possibles pendant le traitement par la probénécide.

La probénécide diminue l'excrétion du iodométhamate de sodium et des acides organiques iodés apparentés.

Stabilité

Ce médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date limite d'utilisation.

Remarques concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 25 °C.

Numéro d'autorisation

57365 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Lipomed AG, Fabrikmattenweg 4, 4144 Arlesheim.

Mise à jour de l'information

Juin 2005.

Ce texte a été approuvé par les autorités et sa publication a été officiellement accordée à la société Documed SA.© Copyright 2008 by Documed SA. Toute utilisation et reproduction sans autorisation est illicite. [10.10.2007]